

내과적 치료와 함께 폐절제술을 시행하여 균음전에 성공한 *Mycobacterium avium* 폐질환 1례

성균관대학교 의과대학 내과학교실 삼성서울병원 호흡기내과
흉부외과*, 진단검사의학과†, 병리과‡, 방사선과§

고원중, 권오정, 강은해, 서지영, 정만표, 김호중
김관민*, 이남용†, 한정호‡, 김태성§, 이경수§

=Abstract=

Successful Pulmonary Resection Combined with Chemotherapy for the Treatment of *Mycobacterium avium* Pulmonary Disease : A Case Report

Won-Jung Koh, M.D., O Jung Kwon, M.D., Eun Hae Kang, M.D.
Gee Young Suh, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Hojoong Kim, M.D.
Kwhanmien Kim, M.D., Nam Yong Lee, M.D.†, Joung-ho Han, M.D.†,
Tae Sung Kim, M.D.‡, Kyung Soo Lee, M.D.§

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Thoracic Surgery*,
Laboratory Medicine†, Pathology‡ and Radiology§, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The *Mycobacterium avium* complex (MAC) is the most common pathogen causing nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Despite the introduction of newer, more effective agents for the treatment of MAC, such as clarithromycin, the response to drug therapy in MAC pulmonary disease remains poor, and often frustrating. When MAC pulmonary disease has not been successfully eradicated using drug treatment alone, surgical management is still recognized to play a significant role. A case of MAC pulmonary disease, in a patient whose MAC disease was successfully treated by pulmonary resection, following the failure of drug therapy containing clarithromycin, is reported. To our knowledge, this is the first case report in Korea that the patient underwent a pulmonary resection for the treatment of MAC pulmonary disease. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003; 54:621-627)

Key words : Atypical mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, Lung diseases, Thoracic surgery, Korea.

Address for correspondence:

O Jung Kwon, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
50 Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Republic of Korea.

Phone : (822) 3410-3429 Fax : (822) 3410-3849 E-mail : ojkwon@smc.samsung.co.kr

서 론

Mycobacterium avium complex (MAC)는 우리나라를 포함하여 전세계적으로 비결핵성 마이코박테리아(nontuberculous mycobacteria, NTM) 폐질환의 가장 흔한 원인균이다¹⁻³. *M. avium*과 *M. intracellulare* 두 가지 균종이 MAC에 속하지만 이 두 균종은 치료와 예후에서 차이가 없기 때문에 MAC로 통칭하고 있다.

MAC 폐질환의 치료는 과거부터 isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin, *p*-aminosalicylic acid 등의 병합치료가 시도되었지만 치료효율이 낮고 재발률도 높았다¹. 1990년대 이후 clarithromycin, azithromycin 등 새로운 macrolide 계열의 항생제가 치료에 사용되기 시작하면서 치료성적이 높아졌지만^{4,5}, 현재까지도 MAC 폐질환의 내과적 치료 성적은 만족스럽지 못한 실정이다^{6,7}. 내과적 치료에도 불구하고 균음전에 실패하거나, 약제 부작용 등으로 투약을 계속할 수 없으면서 폐병변이 국한되어 있는 일부 환자들에서는 폐절제술을 보조적으로 사용할 수 있으며¹², 외국의 몇몇 연구에서 높은 치료성공률을 보고하고 있다^{8,9}.

현재까지 국내에서는 내과적 치료에 실패한 MAC 폐질환 환자에서 폐절제술을 통해 치료에 성공한 증례가 보고되지 않았다. 저자들은 MAC 폐질환을 진단 후 clarithromycin을 포함한 내과적 치료에 실패한 환자에서 폐절제술을 시행한 후 균음전에 성공한 환자를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

47세 여자 환자가 수년간 지속된 기침과 객담을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 5년 전 거주지역 보건소에서 도말 양성 폐결핵으로 진단 받고 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide로 6개

월 단기 항결핵치료를 시행 받았다. 치료종결 1년 후 다시 객담검사서서 항산균 도말 양성을 보여 폐결핵 재발로 판정되어 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide로 다시 항결핵치료를 시작하였다. 폐결핵 재발에 대해 치료 중 객담에서 결핵균이 아닌 NTM이 분리되어 보건소에서 9개월 치료 후 거주지역 인근 병원으로 전원 되었고, 치료약제를 roxythromycin, rifampin, cycloserin으로 변경하여 18개월간 치료를 받았음에도 불구하고 지속적으로 객담 도말 양성과 NTM 배양양성을 보이고 방사선학적 소견이 악화되어 본원으로 전원 되었다.

환자는 비흡연자였고, 당뇨병 등 면역저하를 일으킬 만한 기저질환은 없었으며 사람면역결핍바이러스 항체(anti-human immunodeficiency virus antibody)는 음성이었다. 단순흉부방사선촬영에서 주로 우하엽에 공동을 동반한 경화(consolidation)가 관찰되었고, 흉부 전산화 단층촬영에서 우하엽의 공동성 경화와 함께 우상엽, 우중엽 그리고 좌상엽에 기관지 내 파급을 시사하는 중심소엽성 결절(centrilobular nodules)과 나뭇가지 모양의 선상 음영(branching linear structure)이 관찰되었다(Fig. 1. A). 치료 시작 전 2회 시행한 객담 항산균 도말 검사는 2+, 1+의 양성을 보였다. 환자는 도말 양성 폐결핵 진단아래 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide 항결핵치료를 다시 시작하였다. 치료 시작과 치료 도중 3회의 객담 배양검사 중 1회는 NTM 집락이 100-200개 관찰되어 2+로, 2회는 NTM 집락이 200-500개로 거의 융합되어 3+로 보고되었고, 모두 *M. avium*으로 동정되었다. 이를 토대로 1997년 미국흉부학회(American Thoracic Society)의 진단기준¹을 만족하는 *M. avium* 폐질환으로 진단하였다. Isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide 등을 사용한 6개월간의 치료에도 불구하고 객담 도말 양성과 *M. avium* 배양양성이 지속되었고, 방사선학적으로도 우하엽의 공

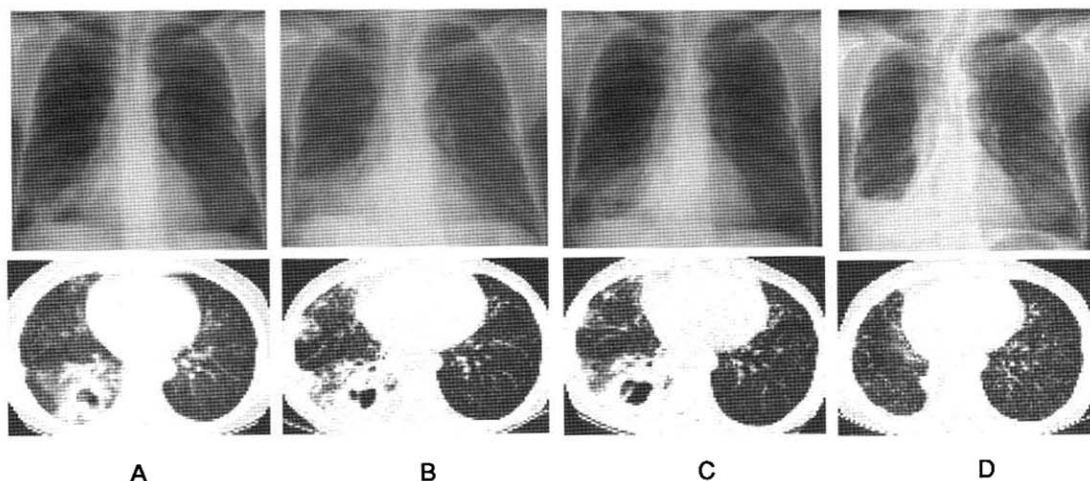


Fig. 1. **A.** Chest radiograph and CT scan show large cavitary consolidation in the right lower lobe. There were small nodules in the right middle lobe and the lingular segment of the left upper lobe. **B.** Chest radiograph and CT scan obtained after 6 month-treatment of isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide show an increase of the cavitary consolidation of the right lower lobe and new consolidation of the right middle lobe. **C.** After the administration of clarithromycin, rifampin, ethambutol, and streptomycin for 6 months, the extent of consolidation of the right lower lobe and the right middle lobe decreased. **D.** Chest radiograph and CT scan obtained 6 months after the right lower lobectomy show further decrease of the extent of consolidation and small nodules in the right middle lobe.

동성 경화가 악화되었다(Fig. 1. B).

이후 치료약제를 clarithromycin 1000 mg, rifampin 450 mg, ethambutol 800 mg 매일 복용과 streptomycin 750mg 주 5회 근주로 변경하였다(환자의 체중 45 kg). 약제를 변경하여 6개월간 치료한 이후 방사선 소견에서 우하엽의 공동 주위 그리고 우중엽 폐침윤의 감소 등 일부 방사선학적인 호전을 보였지만(Fig. 1. C), 지속적으로 객담 도말 양성과 배양양성을 보였다.

폐활량검사에서 노력성 폐활량은 1.83 L로 정상 예측값의 72%를 보였고, 1초간 노력성 호기량은 1.54 L로 정상예측값의 81%를 보였다. Clarithromycin, rifampin, ethambutol, streptomycin 투여 6개월 후에도 균음전에 실패하였고, 공동을 포함한 주된 병변이 우하엽에 국한되어 있었으며, 폐절제술이 가능한 폐기능을 가지고 있다고 판단하여 약

제변경 7개월 후 우하엽 절제술을 시행하였다. 절제된 폐 조직의 육안 소견에서 공동과 함께 건락성 피사와 육아종 등으로 파괴된 폐 실질이 관찰되었으며(Fig. 2. A), 현미경 소견에서 기관지 주위 염증세포의 침윤과 함께 육아종이 다수 관찰되었다(Fig. 2. B). 조직검체의 배양에서도 *M. avium*이 분리되었다.

환자는 수술 후 clarithromycin, rifampin, ethambutol을 계속 유지하고 streptomycin 근주의 횟수를 줄이면서 현재까지 12개월째 내과적 치료를 계속하고 있다. 수술 2개월 후까지는 객담 도말과 배양이 양성을 보였으나, 수술 3개월 후 시행한 객담 검사에서 도말과 배양이 모두 음전되었고 현재까지 균음전 상태가 유지되고 있고 방사선학적으로도 호전을 보였다(Fig. 1. D).

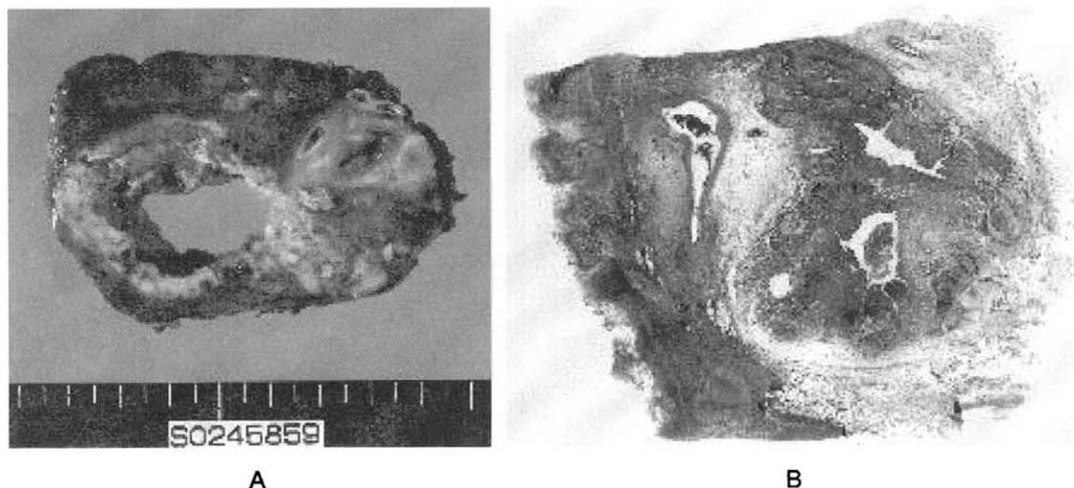


Fig. 2. **A.** Right lower lobectomy specimen shows large cavity and several granulomas with caseating materials. **B.** Photomicrography(original magnification, x 4; H & E staining) shows extensive peribronchial infiltration of inflammatory cells surrounding dilated bronchus or bronchiole with scattered granulomas.

고 찰

MAC 폐질환의 내과적 치료성적은 1990년 clarithromycin 등 새로운 macrolide 계열의 항생제가 치료에 사용되기 이전까지는 실망스러웠다¹. Isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin, *p*-aminosalicylic acid 등 여러 항결핵제를 사용하였을 때 초기 균음전율은 60-80%에 이르지만, 10-20%의 환자가 재발하여 전체적인 균음전율은 50-60% 미만에 불과하고 사망률도 높았다¹⁰⁻¹³. 이렇게 clarithromycin이 도입되기 이전 내과적 치료성적이 낮았던 과거에는 병변이 국한되어 폐절제술이 가능한 환자에서는 수술이 적극적으로 시행되었고, 폐절제술을 시행 받은 환자에서는 균음전율이 높았다^{14,15}. Moran 등¹⁴은 37명의 MAC 폐질환 환자에서 폐절제술을 시행하여, 수술 후 2명에서만 질병이 재발하였다고 보고하였고, Corpe 등¹⁵은 124명의 MAC 폐질환 환자에서 폐절제술을 시행하여 93%의 환자에서 균음전에 성공하고, 5%의 환자만이 재발하였다고 보고하였다.

1990년 이후 clarithromycin, azithromycin 등 새로운 macrolide 계열의 항생제가 MAC 폐질환 환자의 치료에 도입되면서 초기 연구들은 균음전율을 80-90%까지 보고할 정도로 내과적 치료성적이 매우 높아졌다⁴⁵. Dautzenberg 등⁴은 45명의 *M. avium* 폐질환 환자를 대상으로 3개월 균음전율을 92%, 12개월 균음전율을 82%로 보고하였고, Wallace 등⁵은 50명의 환자를 대상으로 하여 92%의 환자에서 5개월 이상 장기 균음전을 보였다고 보고하였다.

이러한 연구결과를 토대로 하여 1997년 미국흉부학회에서는 MAC 폐질환의 치료에 clarithromycin (500 mg 1일 2회) 또는 azithromycin (250 mg 1일 1회 또는 500 mg 1주 3회), rifabutin (300 mg 1일 1회) 또는 rifampin (600 mg 1일 1회) 그리고 ethambutol (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg) 등 최소한 세가지 약제를 매일 병합 투여할 것을 권장하고 있다¹. 그리고 객담 도말 양성 또는 공동을 동반하는 등 진행된 폐질환을 가진 환자는 초기 수개월 동안 streptomycin 근주를 적극적으로

고려해야 한다고 하였다¹. 치료를 시작한 후 대부분 3-6개월 이내에 임상적 호전을 보이며¹, 대부분 6개월 이내에 객담 배양이 음전된다⁴⁵. 치료기간에 대해서는 객담 배양음전이 이루어진 후 최소한 12개월 동안 더 치료를 하는 것을 권장하였다¹.

본 증례는 객담 항산균 도말 양성을 보인 초기에는 “도말 양성 폐결핵”으로 진단하였지만, 이후 배양과 균 동정을 통해 1997년 미국흉부학회 진단 기준을 만족하는 *M. avium* 폐질환으로 진단할 수 있었고, 치료약제를 미국흉부학회에서 권장한대로 변경하였다. 객담 도말 양성과 공동을 가지고 있는 점을 고려하여 streptomycin을 함께 사용하였다.

Clarithromycin이 포함된 치료를 하였을 때 MAC 폐질환 환자의 80-90%에서 균음전을 보인다는 초기 보고⁴⁵와 달리 최근 연구에서는 균음전률이 낮게 보고되고 있다. Tanaka 등⁶은 46명의 MAC 폐질환 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 7명(15%)의 환자가 초기 6개월 이내에 탈락하였으며, 6개월 이상 치료를 받은 39명의 환자 중 28명(72%)에서 균음전을 보였다고 하였다. 균음전률은 치료시작 시 도말 음성(100%), 초치료 환자(89%), clarithromycin 감수성인 경우(84%)에 높았고, 치료시작 시 도말 양성(61%), 이전에 6개월 이상 치료 받은 병력(55%), clarithromycin 내성인 경우(25%)에 낮았다⁶. 또한 Huang 등⁷은 31명의 환자에 대한 후향적 조사를 통해 58%의 환자에서 처방약제의 변경, 약제 수의 감소, 치료 중단 등이 발생하였고, 12개월 이상 치료를 시행한 환자 14명 중 50%의 환자가 균음전에 실패하였다고 하였다. 이는 MAC 폐질환이 기관지확장증을 가진 중년 이상 고령의 여성에서 주로 발생하고, 이 환자들이 충분한 용량의 약물 병합치료를 장기간 잘 견디지 못하기 때문이거나 clarithromycin 내성 때문이다. 다른 이유로는 아직까지 잘 알려지지 않은 면역기능의 장애 등으로 인해 MAC 감염이 쉽게 치료되지 않거나 아니면 한 번 치료된 후 다시 새로운

감염이 발생할 가능성 등이 있을 것이다⁷.

본 증례는 치료시작 시 객담도말 양성을 보이고 이전에 수년간 여러 항결핵제를 사용하여 치료 받은 병력이 있어 Tanaka 등의 연구결과에 비추어 보면 내과적 치료 실패 가능성이 상대적으로 높은 환자였고, 치료기간 동안 streptomycin 근주를 포함하여 약제 투여에 대한 순응도가 매우 높았지만 균음전에는 실패하였다.

MAC 폐질환의 치료에서는 시험관내 약제감수성검사 결과와 실제 치료효율과의 관련성이 낮기 때문에 isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin 등 일반적인 항결핵제에 대한 약제감수성검사는 시행할 필요가 없다¹². 하지만 clarithromycin에 대한 시험관내 감수성 검사결과와 실제 치료효율과의 관련성은 높다. 또한 과거 치료력 유무와 관련성이 높아 이전에 clarithromycin 치료를 받지 않은 환자에서 분리된 MAC 균주는 모두 clarithromycin에 대해 시험관내 감수성을 보이고, clarithromycin 치료 이후 재발한 환자에서 분리된 MAC 균주는 대부분 시험관내 내성을 보인다. 따라서 이전에 macrolide를 포함한 치료를 받은 병력이 있거나 균음전 후 재발한 환자에서는 clarithromycin에 대한 감수성검사를 시행하여야 한다고 한다¹².

본 증례는 MAC의 clarithromycin에 대한 감수성검사가 국내에 아직까지 마련되지 않아 환자로 부터 분리된 균주에 대해 clarithromycin 감수성검사를 실시하지 못해 clarithromycin 내성 여부를 확인할 수는 없었다.

Clarithromycin이 MAC 폐질환의 치료에 도입된 최근에도 이렇게 내과적 치료에 실패한 환자, 약제 부작용 등으로 충분한 약제를 장기간 투여할 수 없는 환자 또는 분리된 MAC 균주가 macrolide에 내성을 보이는 경우에는, 만약 병변이 한쪽 폐에 국한되어 있고 환자가 폐절제술을 견딜 수 있다면 수술을 고려할 수 있다¹². Nelson 등⁸은 clarithro-

mycin이 포함된 내과적 치료를 받은 17명의 환자를 포함한 28명의 MAC 폐질환 환자에 대해 폐절제술을 시행하여 90% 이상에서 균음전에 성공하였고, 1명의 환자만이 재발하였다고 하였다. 균음전은 대부분 수술 후 3개월 이내에 이루어졌다. 수술과 관련된 합병증은 9명(32%)에서 발생하였고, 2명이 수술 후 사망하였다. Shiraishi 등⁹은 clarithromycin이 포함된 내과적 치료를 받고도 균음전에 실패한 21명의 환자에 대해 폐절제술을 시행하여 모든 환자에서 균음전에 성공하였고, 수술 후 6개월과 2년째 2명(9.5%)의 환자가 재발하였다고 하였다. 6명(29%)에서 수술 후 합병증이 발생하였고 1명이 수술 후 사망하였다.

내과적 치료에 반응하지 않는 MAC 폐질환 환자에서는 폐절제술의 시행을 신중히 고려해야 할 것으로 사료된다.

요 약

MAC는 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균이다. Clarithromycin과 같은 새로운 항생제의 사용에도 불구하고, 아직까지 MAC 폐질환의 내과적 치료성은 만족스럽지 않으며, 따라서 내과적 치료만으로 균음전에 성공하지 못하였을 때, 폐병변이 국한되어 있다면 폐절제술을 고려하여야 한다. 국내에서는 아직까지 MAC 폐질환의 치료를 위하여 폐절제술을 시행한 증례가 보고되지 않았다. 저자들은 MAC 폐질환을 진단하고 clarithromycin을 포함한 내과적 치료에 실패한 환자에서 폐절제술을 시행 후 균음전에 성공한 환자를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-25.
2. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. Thorax 2000;55:210-8.
3. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. Korean J Radiol 2002; 3:145-57.
4. Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. Chest 1995;107:1035-40.
5. Wallace RJ Jr., Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1766-72.
6. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi A, et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:866-72.
7. Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: diagnostic and management limitations. Chest 1999;115: 1033-40.
8. Nelson KG, Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ Jr. Results of operation in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease. Ann Thorac Surg 1998;66:325-30.

9. Shiraishi Y, Nakajima Y, Takasuna K, Han-aoka T, Katsuragi N, Konno H. Surgery for *Mycobacterium avium* complex lung disease in the clarithromycin era. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:314-8.
 10. Dutt AK, Stead WW. Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection. Am J Med 1979;67:449-53.
 11. Rosenzweig DY. Pulmonary mycobacterial infections due to *Mycobacterium intracellulare-avium* complex. Clinical features and course in 100 consecutive cases. Chest 1979;75:115-9.
 12. Hunter AM, Campbell IA, Jenkins PA, Smith AP. Treatment of pulmonary infections caused by mycobacteria of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. Thorax 1981;36:326-9.
 13. Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardized treatment. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:628-34.
 14. Moran JF, Alexander LG, Staub EW, Young WG Jr., Sealy WC. Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease. Ann Thorac Surg 1983;35:597-604.
 15. Corpe RF. Surgical management of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare*. Rev Infect Dis 1981;3:1064-7.
-